

Gáspár Krisztián dr.

Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely;
ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport, Debrecen

Gyakori ekcémás bőrbetegségek

AZ EKCÉMÁK HETEROGÉN KLINIKAI KÉPET MUTATÓ, NEM FERTŐZŐ, KRÓNIKUS, GYULLADÁSOS BŐRBETEGSÉGEK. A KÓRKÉPEK MENEDZSELÉSÉBEN A PROVOKÁLÓ KÖRNYEZETI FAKTOROK ELIMINÁLÁSA MELLETT SZÜKSÉGES A BŐR FIZIKOKÉMIAI BARRIERÉNEK HELYREÁLLÍTÁSA ÉS A GYULLADÁS CSÖKKENTÉSE, MEGSZÜNTETÉSE. JELEN CIKK BEMUTATJA A LEGGYAKORIBB EKCÉMÁKAT (KONTAKT DERMATITIS, ATÓPIÁS DERMATITIS) ÉS A BETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN HASZNÁLHATÓ GYÓGYMÓDOKAT, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL AZ ATÓPIÁS DERMATITISBEN ALKALMAZHATÓ ÚJ, SZISZTÉMÁS TERÁPIÁS MODALITÁSOKRA.

A BŐR, EGYÉB FUNKCIÓJA MELLETT, A FIZIKAI, A KÉMIAI, A MIKROBIOLÓGIAI BEHATÁSOK ELLENI VÉDELEM ÉS AZ IMMUNOLÓGIAI BARRIER SZEREPÉT IS ELLÁTJA. A SPECIFIKUS INGEREK HATÁSÁRA MEGJELENŐ REAKCIÓK EREDMÉNYEKÉNT ALAKULHATNAK KI AZ EKCÉMÁK (DERMATITISEK). A GYULLADT BŐRBEEN ELSŐSORBAN HELPER TÍPUSÚ EFFEKTOR T-LIMFOCITÁK (PL. TH2) ÉS „TERMÉSZETES LIMFOID SEJTEK”, VALAMINT AZ ÁLTALUK TERMELT GYULLADÁSOS FEHÉRJÉK, A CITOKINEK (INTERLEUKIN (IL) -4, IL-5, IL-13, IL-31, INTERFERON-GAMMA) JÁTSSZÁK A FŐSZEREPET, AMELYEK FELELŐSEK A GYULLADÁS ELINDÍTÁSÁÉRT, FENNTARTÁSÁÉRT, GÁTOLJÁK A HÁMSEJTEK DIFFERENCIÁCIÓJÁT, AMELY AZ EPIDERMÁLIS BARRIER FUNKCIÓJÁNAK CSÖKKENÉSÉHEZ VETHET (1). ENNEK EGYIK KÖVETKEZMÉNYE AZ EKCÉMÁBAN GYAKORI BŐRSZÁRZÁSÁG. EMELETT NEDVEZŐ, VISZKETŐ, ÉGŐ FÁJDALOMMAL JÁRÓ AKUT VAGY SZÁRAZ, HÁMLÓ KRÓNIKUS PLAKKOK JELENHETNEK MEG A BETEG BŐRÉN. AZ EKCÉMÁK KÖZÉ TARTOZIK PL. A KONTAKT DERMATITIS, AZ ATÓPIÁS DERMATITIS, A SEBORRHÉÁS DERMATITIS, AZ ASTEATOTICUS EKCÉMA, A STASIS DERMATITIS, A NUMMULÁRIS EKCÉMA STB. JELEN CIKK A KÉT LEGGYAKORIBB FORMÁT (KONTAKT DERMATITIS ÉS ATÓPIÁS DERMATITIS) MUTATJA BE.

Kontakt dermatitis

A kontakt dermatitis (CD) égő viszketéssel, fájdalommal kísért, akut, szubakut vagy krónikus lefolyást mutató bőrgyulladás. Prevalenciája 8% körüli, de a foglalkozási bőrbetegségek között a leggyakoribb (70-90%) (2). Két fő megjelenése az irritatív CD (ICD) és az allergiás CD (ACD) forma, amelyek az esetek 80, illetve 20%-át adják. Az ICD-ben a bőrt érő direkt exogén faktor (irri-

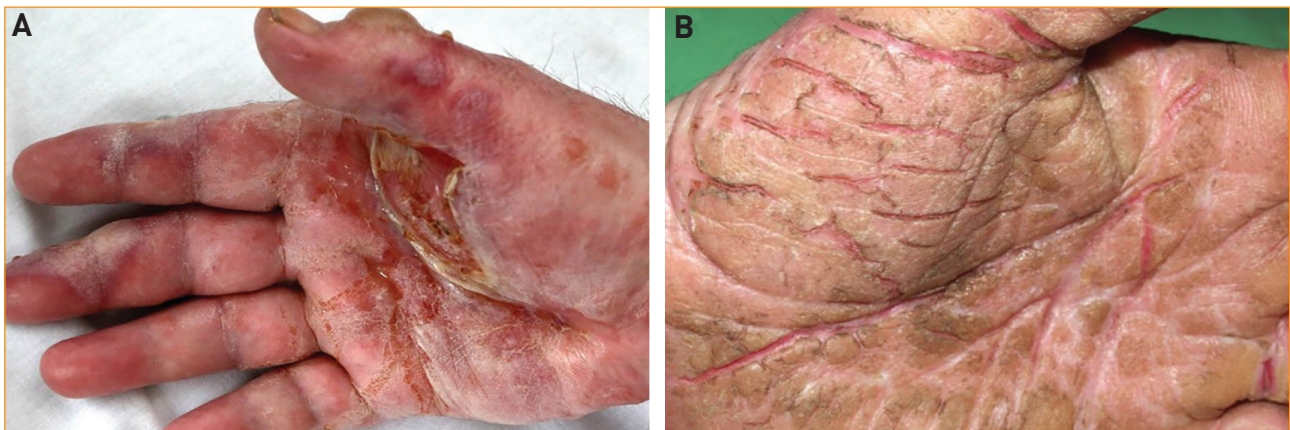
táns) a klinikai tünetek kiváltója. Az ACD háttérben a genetikailag hajlamos betegekben a megváltozott immunbarrier miatt, a provokáló allergén hatására, a szenzitizáció után megjelennek a késői (IV. típusú) hiperszenzitív reakció jellegzetes bőrtünetei (3).

A klinikai tünetek az irritatív és az allergiás formában nagyon hasonlóak. Az akut folyamatban eritémás, nedvező, szeropapulákat, akár vezikulákat is mutató plakkokat láthatunk (1. A ábra),

míg a krónikus formában száraz, hámló, fájdalmas fisszúrákkal kísért plakkok jelennek meg (1. B ábra). A tünetek először és elsősorban a bőrkontaktus helyén alakulnak ki a provokáló anyag hatására, de ACD esetén a direkt kontaktustól távol eső bőrterületen is megjelenhetnek.

A lehetséges irritáns/allergén azonosításában (pl. fémek, kozmetikumok, illatszerek, konzerváló szerek, ragasztóanyagok, (haj-)festékek), valamint az

1. ÁBRA: KONTAKT DERMATITIS KLINIKAI KÉPE: A) AKUT FORMA; B) KRÓNIKUS FORMA
(Forrás: Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)



ICD és az ACD elkülönítésében is segítséget nyújthat a diagnosztikában „gold standardnak” tekinthető *in vivo* patch-teszt (epikután teszt) [2]. Az identifikált allergén(ek) klinikai tüneteket kiváltó szerepéről minden esetben fel kell világosítanunk a betegeket.

Atópiás dermatitis

Atópiás dermatitisben (AD) az epidermis szerkezetében és funkciójában végbemenő abnormalitások (fizikokémiai barrierzavar), valamint a környezeti allergénekre adott nem megfelelő immunválasz (immunológiai barrier zavar) következtében kialakuló bőrgyulladások láthatók [4]. A betegség igen gyakori a gyermekekben (prevalencia 20% körül), de a kórkép minden életkorban manifesztálódhat, és manapság egyre gyakrabban találkozhatunk az időskori, >65 év felett induló (very late-onset) formájával is [4].

A fizikokémiai barrier felépítése genetikailag jól meghatározott, a létrehozásában az egyik fontos fehérje a filaggrin (FLG), amelynek metabolitjai alkotják a bőr természetes hidratáló faktorait (natural moisturizing factor, NMF). Az NMF a bőr-pH fenntartásában, a proteázaktivitás és -regulálás, a bőr antimikrobiális védelmének folyamataiban is szerepet játszik. Az FLG-fehérjében genetikai mutációk, vagy szerzett károsodások útján is végbe mehetnek az AD kialakulására nézve fokozott kockázatot jelentő szerkezeti és funkcionális változások [4]. A bőrfelszíni pH növekedése

a kután mikrobiom (mikrobiális flóra összessége) megváltozását is elősegítheti, ezáltal patogén baktériumok (pl. *Staphylococcus aureus*) kolonizációját és a gyulladást serkentheti, súlyosbítva az AD tüneteit [5].

A fiziológias barrier kialakításában elengedhetetlen az integritásért felelős korneodezmoszómakat degradáló szerinproteázok szerepe, amelyek genetikai, vagy szerzett úton kialakuló megnövekedett aktivitása is állhat a barriersérülés hátterében. Mindezek mellett az epidermális „tight junction” kapcsolatok károsodása is megfigyelhető AD-ben [5].

A dermális gyulladás hátterében megfigyelhetők az immunrendszer alkotóelemeinek (pl. keratinociták, antimikrobiális peptidok [Antimicrobial peptides, AMP], dendritikus sejtek (Th2-, Th22-, Th1-, Th17-sejtek) fokozott, illetve károsodott működései is [5]. Atópiás bőrben csökken az AMP-expresszió, amely bakteriális infekcióra hajlamosít.

A gyulladástól felszabaduló citokinek és kemokinek elősegítik a gyulladás fenntartását, valamint a bőr szerkezeti átépülését (remodelling) [4]. A keratinociták által termelt, környezeti triggerekre felszabaduló thymic stromal lymphopoietin (TSLP) kulcsszerepet játszik az atópiás gyulladás létrehozásában a dendritikus sejtek, a természetes ölüsejtek, a hízósejtek aktiválása révén, továbbá elősegíti a Th2 irányú differenciációt és a B-sejt-aktivációt. A Th2-citokinek (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) hatására a bőrbarrier is tovább károsodhat, és a gyulladásban részt vesznek a korábban

emléltetett Th22-, Th1- és Th17-sejtek is [5]. A súlyos esetek kis hányadában megfigyelhető a saját strukturális elemek elleni T-sejtes autoreaktivitás is (autoimmunitás) [4].

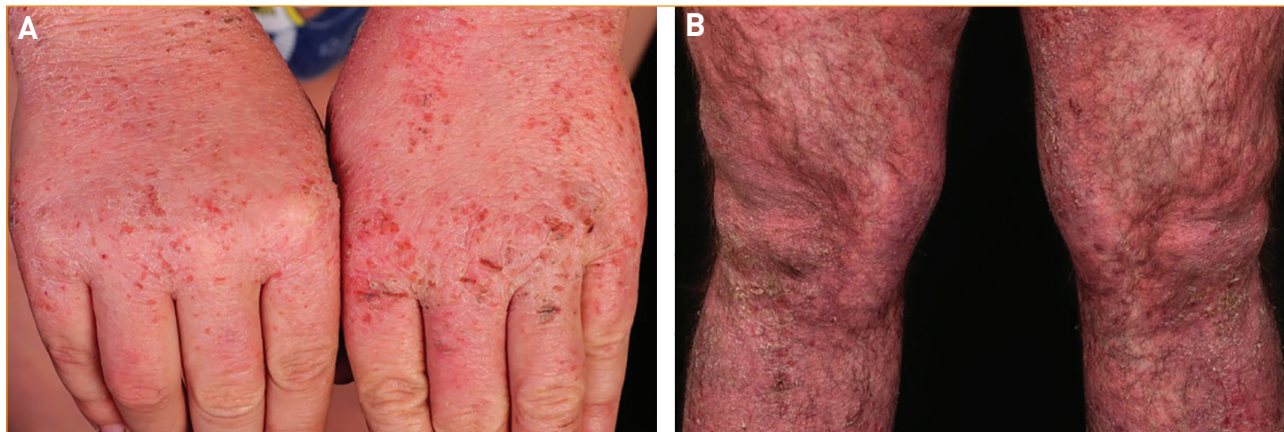
A keratinociták és az immunsejtek állnak a betegséget kísérő kifejezett pruritus hátterében is. A gyulladástól felszabaduló citokinek (TSLP, IL-13, IL-31) a szenzoros idegvégződések stimulálásával és az idegrostok burjánzásának fokozásával segítik elő a viszketés megjelenését [4]. A betegek vezető panaszai a viszketés és a bőrszárazság. Az AD klinikai lefolyásában is megkülönböztetünk akut, szubakut és krónikus stádiumokat. Akut folyamatban váladékozó, exkoriált, eritemás plakkok láthatók, míg szubakut, krónikus stádiumban inkább száraz, lichenifikált, hámló plakkok jelennek meg (2. ábra).

A betegség klinikai tünetei ún. predilekciós helyeken jelennek meg, amely területek életkortól függően változhatnak.

Az AD diagnózisának felállítása elsősorban a beteg személyes és családi kórelőzményén, valamint a klinikai tüneteken alapul. Amennyiben allergiás szenzitizáció állhat a háttérben (nem minden betegnél, hanem legtöbbször csak a súlyos, kezelésre nem reagáló esetekben!) a specifikus provokáló faktorok felderítésében nyújthatnak segítséget a beteg anamnézisével összhangban elvégzett bőrtesztek (prick-teszt, atopy patch teszt) és laboratóriumi vizsgálatok (allergénspecifikus IgE-meghatározás) [6].

2. ÁBRA: AZ ATÓPIÁS DERMATITIS KLINIKAI KÉPE

(Forrás: Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék fotógyűjteménye)



Az ekcémák kezelése

A CD és az AD terápiás menedzselése több támadáspontú és komplex. Részei:

1. a környezeti irritáns/allergén identifikálása (és ha lehetséges az eliminálása is);
2. a fizikokémiai barrier helyreállítása (emolliensek által);
3. a bőrgyulladás megszüntetése;
4. a beteg edukációja.

Enyhébb klinikai formákban akár teljes tünetmentesség is elérhető, de a súlyos esetekben (pl. poliszzenitizált ACD-betegek; kiterjedt tünetekkel jelentkező, terápiarezisztens, krónikus AD-betegek) az átmeneti javulás, illetve tünetmentesség is sikerként könyvelhető el.

A CD kezelése

A betegnek minden esetben ellenőriznie kell azon termékek összetételét, amellyel bőre kontaktusba kerülhet. A tünetek teljes megszűnését érhetjük el, ha a kiváltó anyagot teljes mértékben elimináljuk a beteg környezetéből. Ezt, sajnos, sokszor nem egyszerű kivitelezni. Emellett, ha megoldható, a beteg akár védőfelszerelést (pl. kesztyű, maszk) is alkalmazhat a direkt kontaktus elkerülésére. A beteg a huzamosabb ideig tartó használat előtt önmaga is tesztelheti egy-egy készítmény hatását a bőrén. Ilyenkor javasolt a vizsgálandó anyagból az alkar hajlító felszínére 1-2 hétig, napi 2 alkalommal kis mennyiséget helyezni, és önmagának ellenőrzi, hogy megjelenik-e a területen ekcémászerű bőrtünet [2].

Az emolliensek alkalmazása alapvető a károsodott bőrbarrier-funkciók helyreállításában. Javasolt a lipidekben gazdag kenőcsök alkalmazása. Bizonyított, hogy az emolliensek gyakori és folyamatos használatának hatására az új CD-esetek száma csökkenthető [2].

A bőrgyulladás megszüntetésében helyi és/vagy szisztémás kortikoszteroidok alkalmazhatók. A lokális szteroidex-ternák alkalmazása napi 1-szer javasolt. Orális kortikoszteroidok használata csak rövid ideig (2-4 hét), gyulladás-csökkentő dózisban (0,5-1,0 mg/tskg), a dózis folyamatos csökkentésével indikált, bőrgyógyász szoros kontrollja mellett. A pruritus csökkentésében (a

patomechanizmus ismeretében) kevésbé jöhetnek szóba az antihisztaminok, ezek haszna megkérdőjelezhető, sok betegnél nem érjük el a kívánt hatást. Terápiarefrakter CD esetén acitretin (off-label), a kiterjedt krónikus CD kezelésében akár fényterápia is szóba jöhet (pl. szűk spektrumú UVB vagy PUVA [psoralen fényérzékenyítő + UVA]) [3].

Az AD kezelése

Az AD terápiája a kórkép összetett patogeneziséből eredően több támadáspontú és komplex. A bázisterápia részei a provokáló faktorok eliminálása, a fizikokémiai barrier helyreállítása (emolliensek) és a beteg edukációja. Emellett a gyulladás csökkentése, illetve megszüntetése a cél [7, 8].

Az emolliensek használatakor a lipidekben gazdag kenőcsök, lipokrémek pótolják a bőrben a hiányzó esszenciális zsírsavakat, csökkentik a viszkető érzést. Gyakori és folyamatos használatuk csökkenti az AD fellángolások számát és intenzitását, valamint napi 2-szer alkalmazott bázisterápiával csökkenthető a gyulladásban alkalmazott lokális kortikoszteroid iránti igény, illetve növelhető annak hatékonysága is [7, 8].

A gyulladás csökkentésében a betegség kiterjedése és súlyossága mértékétől függően helyi és/vagy szisztémás szerek alkalmazhatók. Lokálisan a kalcineurinn inhibitorok (TCI) és a kortikoszteroidok (TCS) használhatók, alkalmazásuk napi 2-szer, illetve utóbbi esetén napi 1-szer javasolt. A TCI-k (pimecrolimus, tacrolimus) hatékonyan gátolják a T-sejt-aktivációt és a proinflammatorikus citokinek termelődését, és hosszú távon is eredményesen és biztonságosan alkalmazhatók. A TCS-k hatékony immunosuppresszív, gyulladáscsökkentő és antiproliferatív hatású szerek. Az AD terápiájában bizonyított, hogy a TCS- és a TCI-kezelések tünetmentes állapotban való heti 2-szeri használata (proaktív kezelési módszer) megelőzi az atópiás gyulladás exacerbációit [7, 8].

Mikrobiális (bakteriális, virális, mikotikus) felülfertőződés esetén antimikrobiális kezeléseket használhatunk. *Nota bene*, a szisztémás antibiotikumok hosszan tartó, folyamatos használata

általános rezisztencia kifejlődéséhez vezethet, ezért az nem javasolt.

Súlyos, kiterjedt AD esetén szisztémás gyulladáscsökkentők használhatók. Hazánkban, a hagyományos terápiákban, a kortikoszteroidok és a ciklosporin A törzskönyvezett. Előbbi hosszan tartó adása nem javasolt AD-ben, míg a T-sejt-aktivációt és a citokintermelést blokkoló ciklosporin A intermittáló adagolásban alkalmazható [7, 8]. Kiterjedt AD-ben használható fényterápia is (UVB, UVA1, PUVA), de ezek jelentősége az elmúlt időszakban csökkent. Terápiarefrakter, súlyos AD-ben korábban egyéb alternatív (off-label) immunosuppresszív kezelések is elérhetőek voltak, de a legújabb szisztémás kezelési lehetőségek (biológiai terápia, kis molekulású orális szerek) mellett ezek szerepe jelentősen visszaszorult [7, 8].

Az AD új, szisztémás kezelési lehetőségei

Az elmúlt évek kutatásainak köszönhetően, a betegség patomechanizmusának részletesebb megismerésével, új terápiás célpontok és eljárások jelentek meg. Ezek a kis molekulású Janus-kináz-enzim-(JAK-) gátlók (JAKI) és a biológiai terápiák. Az Európai Unióban jelenleg a JAK-inhibitorok között az abrocitinib, a baricitinib és az upadacitinib, míg a biológiai terápiák között a dupilumab és a tralokinumab törzskönyvezett. Hazánkban a cikk megjelenésekor elérhető, finanszírozott szerek AD indikációjában a baricitinib, az upadacitinib és a dupilumab, így jelenleg ezen gyógyszerek jellemzőinek rövid, gyakorlati összefoglalását olvashatják.

Az első biológiai terápia AD-ben a dupilumab volt. Indikációs területe a középsúlyos-súlyos felnőtt és serdülő, valamint a súlyos 6-12 éves AD-populáció, akiknél konvencionális kezeléssel nem kontrollálható a betegség [7, 8]. A dupilumab az IL-4/IL-13 szignált gátló monoklonális antitest, amely az IL-4- és az IL-13-receptorok heterodimer szerkezetét alkotó IL-4R-alfa láncot blokkolja. Klinikai tanulmányokban a szer szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál, és biztonságosabbnak a konvencionális, szisztémás AD-terápiáknál. Hatására csökken a bőrgyulladás, a viszketés, javul

a bőr barrierfunkciója és a betegek életminősége is [7, 8]. Felnőtteknél a terápia egy kezdeti, szubkután telítő dózissal indul, majd ezt 2 hetente további szubkután injekciók követik (gyermekeknél az adagolás életkor és testsúly függvényében változhat). A kezelés megkezdése előtt, a gyógyszer-biztonságosság miatt részletes kivizsgálás nem szükséges, sőt a kezelés alatt sem kell a betegek részletes képalkotókkal, laboratóriumi vizsgálatokkal biztosított szigorú követése, monitorizálása. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a conjunctivitis, az eosinophilia, valamint az injekció beadásának helyén megjelenő bőrreakciók. Ezek közül kiemelendő a conjunctivitis, amely gyakrabban fordulhat elő olyan betegeknél, akiknél ismert allergiás conjunctivitis volt az anamnézisében, ezért ezek a betegek fokozott figyelmet érdemelnek. A conjunctivitis mértéke általában enyhe, és átmenetileg, rövid ideig áll fenn, valamint jól reagál a szemész által elrendelt lokális kezelésekre.

A baricitinib és az upadacitinib a JAK-enzimek (JAK1, JAK2, JAK3 és tirozin-kináz 2) által szabályozott intracelluláris szignálútvonalak gátlásával ható kémiai vegyületek. A JAK-molekulák kulcsszerepet játszanak a sejtek jelátviteli folyamataiban és aktiváló, transzkripciós útvonalaiiban. Számos immunmediált kórkép (pl. AD, gyulladáshoz vezető bélbetegségek, rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica) patogenezisében alapvető szerepet játszanak. A JAK

aktiválódása sejtmigrációt, -differenciációt, -proliferációt, illetve apoptózist indukál, így az inhibitorok alkalmazása az immunsejtfunkciókat akadályozza, antiproliferatív és immunmoduláns hatású. Fontos szerepet töltenek be az AD kezelésében orális alkalmazhatóságuk és kedvező mellékhatásprofiljuk, illetve tolerálhatóságuk miatt. A kezelés megkezdése előtt szükséges laboratóriumi vizsgálat (vérkép, vese-, májfunkció, lipidszintek); vírusszeroológia (hepatitis); quantiferonteszt; rutin mellkasröntgen elvégzése, valamint rá kell kérdezni korábbi tromboembóliás betegségekre. A JAK-gátlók nem adhatók aktív tuberkulózis esetén (latens forma esetén a JAKI-kezelés előtt specifikus antituberkulotikus kezelést is kell alkalmazni). A JAKI adását mérlegelni kell azoknál, akik aktív, krónikus vagy visszatérő fertőzésekben szenvednek. Fertőzés esetén a kezelést átmenetileg le kell állítani, és csak a gyógyulást követően indítható újra. Élő, attenuált vakcinák adása kezelés alatt és előtt közvetlenül nem javasolt. Immunszuppresszív gyógyszerrel (pl. ciklosporin A) együttes alkalmazását nem vizsgálták, ezért a kombináció nem ajánlott. Alkalmazásuk ellenjavallatát és a már megkezdett terápia felfüggesztését képezheti a vérkép, a májfunkció, a lipidtérések, a vesebetegség, a herpeszvírus-fertőzések, a divertikulózis jelenléte. Terhesség és szoptatás alatt alkalmazásuk ellenjavallt. A JAK-gátlók klinikai

vizsgálatokban szignifikánsan nagyobb mértékű javulást értek el a bőrtünetek és a viszketés gyors csökkentésében AD-betegeknél, mind monoterápiában, mind lokális terápiákkal kiegészítve alkalmazva.

Összefoglalás

Az ekcémák gyakran hasonló tünetekkel jellemezhetők, amelyek differenciál-diagnosztikai problémákhoz, eredménytelen kezeléshez, állapotromláshoz vezethetnek. Fontos a betegek részletes anamnézisének rögzítése, a kiváltó okok és az esetleges szenzibilizáció(k) felderítése. Pontos információt nyújthat a szenzibilizációról az epikután teszt kontakt dermatitisben. A tünetek lokális szteroidra jól reagálnak, emellett fontos a bőrbarrier helyreállítása emolliensekkel. Atópiás dermatitis közepesúlyos-súlyos formáiban az elmúlt évek áttörésének eredményeként a hazai betegeknél is elérhetővé váltak a legújabb szisztémás terápiaik. Elengedhetetlen továbbá az ekcémás kórképekben (is) a betegedukáció, amely a betegségek hatékony menedzselésének alapja.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 számú projekt támogatta, valamint elvégzéséhez az NKFIH K-128250 és NKFIH K-142348 pályázatok nyújtottak segítséget.

Irodalom

1. Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 692–703.
2. Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis. *BMJ* 2016; 353: i3299.
3. Esser PR, Martin SF. Pathomechanisms of contact sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 83.
4. Bieber T, Paller AS, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 1432–1449.
5. Hajdu K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis pathomechanizmusa. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2017; 5: 195–201.
6. Gáspár K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis diagnosztikája és differenciál diagnosztikája. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2017; 5: 225–230.
7. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 1409–31.
8. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 1904–26.